

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg filmdrasjerte tabletter
Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter
Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,25 mg bisoprololfumarat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,2 mg laktose (som monohydrat)

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg bisoprololfumarat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,2 mg laktose (som monohydrat)

Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg bisoprololfumarat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,2 mg laktose (som monohydrat)

Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg bisoprololfumarat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,4 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, rund, filmdrasjert tablett merket "BIS 1.25" på den ene siden.

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit, rund, filmdrasjert tablett med delestrek, merket "BIS 2.5" på den ene siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdrasjerte tabletter:

Gul, rund, filmdrasjert tablett med delekors, merket "BIS 5" på den ene siden.

Tabletten kan deles i fire like doser.

Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Aprikosfarget, rund, filmdrasjert tablett med delekors, merket "BIS 10" på den ene siden.

Tabletten kan deles i fire like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bisoprolol Sandoz 1,25/2,5 mg filmdrasjerte tabletter:

Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med nedsatt systolisk funksjon i venstre ventrikkel som tillegg til ACE-hemmere og diuretika, samt eventuelt hjerteglykosider (se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon).

Bisoprolol Sandoz 5 og 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Hypertensjon

Angina pectoris

Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon som tillegg til ACE-hemmere og diuretika, samt eventuelt hjerteaktive glykosider (for ytterligere informasjon, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Stabil, kronisk hjertesvikt

Standard behandling av stabil, kronisk hjertesvikt består av en ACE-hemmer (eller en angiotensinreseptorblokker i tilfeller med intoleranse overfor ACE-hemmere), en betablokker, diuretika samt eventuelt hjerteglykosider. Pasienten må være stabil (uten akutt hjertesvikt) før behandling med bisoprolol igangsettes.

Det anbefales at behandlende lege har erfaring fra behandling av kronisk hjertesvikt.

Titreringsfase:

Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med bisoprolol må startes med en titreringsfase.

Behandling med bisoprolol skal startes med en gradvis opptitrering i følgende trinn:

- 1,25 mg én gang daglig i 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 2,5 mg én gang daglig i ytterligere 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 3,75 mg én gang daglig i ytterligere 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 5 mg én gang daglig i de 4 påfølgende ukene, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 7,5 mg én gang daglig i de 4 påfølgende ukene, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 10 mg én gang daglig som vedlikeholdsbehandling.

Maksimal anbefalt dose er 10 mg én gang daglig.

Forbigående forverring av hjertesvikt, hypotensjon eller bradykardi kan oppstå i løpet av og etter titreringsperioden.

Det anbefales tett overvåking av vitale funksjoner (hjerterefrekvens, blodtrykk) og symptomer på forverring av hjertesvikten i løpet av titreringsfasen. Symptomer kan allerede oppstå i løpet av den første dagen etter initiering av behandling.

Modifisering av behandlingen

Hvis maksimal anbefalt dose ikke tolereres godt, bør en gradvis dosereduksjon vurderes.

I tilfeller med forbigående forverring av hjertesvikt, hypotensjon eller bradykardi anbefales det å revurdere dosen av legemidlet som administreres samtidig. Det kan også være nødvendig å redusere dosen av bisoprolol eller stanse behandlingen midlertidig.

Gjenopptak og/eller opptitrering av bisoprolol bør alltid vurderes når pasienten er stabil igjen.

Behandlingsvarighet

Behandling av stabil kronisk hjertesvikt med bisoprolol er generelt en langtidsbehandling.

Behandlingen med bisoprolol må ikke seponeres brått siden dette kan føre til en kortvarig forverring av tilstanden. Dette gjelder spesielt for pasienter med iskemisk hjertesykdom. Gradvis reduksjon av den daglige dosen anbefales.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det finnes ingen informasjon om farmakokinetikken til bisoprolol hos pasienter med kronisk hjertesvikt og med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Opptitrering av dosen i disse gruppene bør derfor skje med ekstra forsiktighet.

Bisoprolol Sandoz 5 og 10 mg filmdrasjerte tabletter:

Dosering

Hypertensjon/angina pectoris

Voksne

Dosen justeres individuelt, særlig i henhold til pulsfrekvens og terapeutisk suksess. Det anbefales å starte med 5 mg daglig. Normal dose er 10 mg én gang daglig med en maksimal anbefalt dose på 20 mg én gang daglig.

Eldre

Det anbefales å starte med lavest mulig dose.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Hos pasienter med lever- eller nyrefunksjonlidelser av mild til moderat alvorlighetsgrad, er dosejustering normalt ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min) og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales det at en daglig dose på 10 mg ikke overskrides..

Erfaring med bruk av bisoprolol ved dialysepasienter er begrenset. Men det er ingen bevis for at doseringsregimet må endres.

Seponering av behandlingen

Behandlingen må ikke seponeres brått (se pkt. 4.4). Dosen bør reduseres gradvis gjennom ukentlig halvering.

Alle indikasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen erfaring med bisoprolol hos barn og ungdom, og legemidlet kan derfor ikke anbefales for denne pasientgruppen.

Administrasjonsmåte

For oral administrasjon

Bisoprolol Sandoz tabletter bør tas om morgenen og kan tas sammen med mat. De bør svelges med væske og skal ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Bisoprolol Sandoz er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor bisoprololfumarat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- akutt hjertesvikt eller under episoder av hjertesvikt og dekompensasjon som krever intravenøs inotrop behandling
- kardiogent sjokk
- AV-blokk av annen eller tredje grad
- syk-sinus-syndrom
- sinoatrialt blokk
- symptomatisk bradykardi
- symptomatisk hypotensjon
- alvorlig bronkial astma eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- alvorlige former for perifer arteriell okklusiv sykdom eller alvorlige former for Raynauds syndrom
- ubehandlet feokromocytom (se pkt. 4.4)
- metabolsk acidose

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler:

Gjelder bare kronisk hjertesvikt

Behandlingen av stabil, kronisk hjertesvikt med bisoprolol må innledes med en spesiell titreringsfase (se pkt. 4.2).

Alle indikasjoner

Hos pasienter med iskemisk hjertesykdom er det spesielt viktig at behandlingen med bisoprolol ikke seponeres brått med mindre det er gitt klar beskjed om dette. Grunnen er at dette kan føre til kortvarig forverring av hjertelidelsen (se pkt. 4.2).

Forsiktighetsregler:

Gjelder bare hypertensjon eller angina pectoris:

Bisoprolol må brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris og medfølgende hjertesvikt.

Gjelder bare kronisk hjertesvikt

Initiering og seponering av behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med bisoprolol nødvendiggjør regelmessig overvåking. Se pkt. 4.2. for informasjon om dosering og administrasjonsmåte.

Det finnes ingen terapeutisk erfaring fra behandling med bisoprolol ved hjertesvikt hos pasienter med følgende sykdommer og tilstander:

- insulinavhengig diabetes mellitus (type I)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- restriktiv kardiomyopati
- kongenital hjertesykdom
- hemodynamisk signifikant organisk klaffesykdom
- myokardinfarkt i løpet av de siste 3 måneder

Alle indikasjoner

Det er en risiko for hjerterinfarkt og plutselig død om behandlingen plutselig avbrytes hos pasienter med koronar hjertesykdom (se pkt. 4.2).

Bisoprolol Sandoz må brukes med forsiktighet ved:

- Bronkospasme (bronkial astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)). Selv om kardioselektive (β_1) betablokkere kan ha mindre effekt på lungefunksjonen enn ikke-selektive betablokkere, som for alle betablokkere, bør de ikke brukes hos pasienter med

obstruktive luftveissykdommer med mindre tungtveiende kliniske grunner tilsier det. I slike tilfeller må legemidlet brukes med forsiktighet. Hos pasienter med obstruktive lungesykdommer skal behandling med bisoprolol påbegynnes ved lavest mulig dose og pasienter bør kontrolleres nøye for nye symptomer (f.eks. dyspné, treningsintoleranse, hoste). Ved bronkial astma eller andre kroniske obstruktive lungesykdommer som kan gi symptomer, bør bronkodilaterende behandling gis samtidig. I enkelte tilfeller kan det oppstå økt luftveismotstand hos pasienter med astma, slik at det kan være nødvendig å øke dosen av beta₂-stimulanter.

- Diabetes mellitus med store fluktuasjoner i blodsukkerverdier. Symptomer på hypoglykemi (f.eks. takykardi, palpitasjoner eller svetting) kan maskeres.
- Streng faste.
- Pågående desensitiseringsbehandling. I likhet med andre betablokkere kan bisoprolol øke både følsomheten overfor allergener og alvorlighetsgraden for anafylaktoide reaksjoner. Epinefrinbehandling vil ikke nødvendigvis alltid gi forventet terapeutisk effekt.
- AV-blokk av første grad.
- Prinzmetals angina. Tilfeller av koronar vasospasme har blitt observert. Til tross for høy beta₁-selektivitet kan ikke angina-anfall fullstendig ekskluderes når bisoprolol brukes av pasienter med Prinzmetals angina.
- Perifer arteriell sirkulasjonsforstyrrelse. Forverring av symptomene kan forekomme, spesielt ved oppstart av behandlingen.
- Generell anestesi
Hos pasienter som får generell anestesi, reduserer betablokade forekomsten av arytmier og myokardiskemi under induksjon og intubasjon, og forkorter den postoperative perioden. I henhold til nye anbefalinger bør betablokade fortsettes perioperativt. Anestesilegen må informeres om betablokaden på grunn av muligheten for interaksjoner med andre legemidler, med resulterende bradyarytmier, svekket refleksstakykardi og svekkede reflekser til å kompensere for blodtap. Hvis det vurderes som nødvendig å seponere behandlingen med betablokkere før operasjonen, bør seponeringen skje gradvis og være avsluttet omkring 48 timer før anestesi.

Pasienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen skal kun gis betablokkere (f.eks. bisoprolol) etter grundig vurdering av nytte/risiko.

Til pasienter med feokromocytom må bisoprolol først gis etter alfareseptorblokkade.

Under behandling med bisoprolol kan symptomer på tyreotoksikose maskeres.

Å kombinere bisoprolol med kalsiumantagonister av verapamil- eller diltiazemtypen, klasse I-antiarytmika eller sentraltvirkende antihypertensive legemidler anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

Bisoprolol Sandoz inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjoner som ikke anbefales

Gjelder bare kronisk hjertesvikt

Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon).:

Effekten på atrioventrikulær overledningstid kan bli forsterket og den negative inotrope effekten kan øke.

Alle indikasjoner

Kalsiumantagonister av verapamiltypen og i mindre grad diltiazemtypen: Negativ innflytelse på kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administrering av verapamil hos pasienter som behandles med betablokkere kan forårsake uttalt hypotensjon og atrioventrikulær blokk.

Sentralt virkende antihypertensiva som klonidin og andre (f.eks. metyldopa, moksonidin, rilmenidin): Samtidig bruk av sentralt virkende antihypertensiva kan forverre hjertesvikt på grunn av redusert sentral sympatisk tonus (redusert hjerterefrekvens og slagvolum, vasodilatasjon). Brå seponering, særlig før seponering av betablokkere, kan gi økt risiko for "rebound"-hypertensjon.

Kombinasjoner som bør brukes med forsiktighet

Gjelder bare hypertensjon/angina pectoris

Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes og den negative inotrope effekten kan øke.

Alle indikasjoner

Kalsiumantagonister av dihydropyridintypen, f.eks. felodipin og amlodipin: Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og økt risiko for ytterligere reduksjon i ventrikulær pumpefunksjon hos pasienter med hjertesvikt kan ikke utelukkes.

Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes og den negative inotrope effekten økes hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris.

Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron): Effekten på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes.

Topiske betablokkere (f.eks. øyedråper for behandling av glaukom) kan forsterke de systemiske effektene av bisoprolol.

Parasympatomimetiske midler: Samtidig bruk kan øke den atrioventrikulære overledningstiden og risikoen for bradykardi.

Insulin og perorale antidiabetika: Økt blodsukkersenkende effekt. Blokade av beta-adrenoseptorer kan maskere symptomer på hypoglykemi.

Anestesimidler: Svekket reflekstakykardi og økt risiko for hypotensjon (se også pkt. 4.4 for mer informasjon om generell anestesi).

Digitalisglykosider: Nedsatt hjerterefrekvens, økt atrioventrikulær overledningstid.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs): NSAIDs kan redusere den blodtrykkssenkende virkningen av bisoprolol.

β -sympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin): Kombinasjon med bisoprolol kan redusere effekten av begge legemidlene.

Sympatomimetika som aktiverer både α - og β -adrenoseptorer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Kombinasjon med bisoprolol kan avmaskere de α -adrenoseptormediatede vasokonstriktoreffektene av disse midlene og medføre økt blodtrykk og forsterket intermitterende klaudikasjon. Disse interaksjonene antas å være mer sannsynlige med ikke-selektive betablokkere.

Bruk sammen med blodtrykkssenkende midler samt andre legemidler med blodtrykkssenkende potensiale (f.eks. trisykliske antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan gi økt risiko for hypotensjon.

Kombinasjoner som må vurderes

Meflokin: økt risiko for bradykardi

Monoaminoksidasehemmere (unntatt MAO-B-hemmere): Økt blodtrykkssenkende effekt av betablokkerne, men også risiko for hypertensiv krise.

Rifampicin: Svak reduksjon av halveringstiden til bisoprolol er mulig på grunn av induksjon av hepatiske legemiddelmetaboliserende enzymer. Normalt er dosejustering ikke nødvendig.

Ergotaminderivater: Forverring av perifere sirkulasjonsforstyrrelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiske effekter som kan forårsake skader under graviditet og/eller hos foster / nyfødt barn. Generelt gir betaadrenoseptorblokkere redusert placentaperfusjon, noe som har vært forbundet med veksthemming, fosterdødsfall, abort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f.eks. hypoglykemi og bradykardi) kan opptre hos foster og nyfødte. Hvis behandling med betaadrenoseptorblokkere er nødvendig, er beta₁-selektive adrenoseptorblokkerende midler å foretrekke.

Bisoprolol anbefales ikke ved graviditet med mindre dette helt klart er nødvendig. Hvis behandling med bisoprolol anses som nødvendig, anbefales overvåking av den uteroplacentale blodflyten og fosterets vekst. Hvis skadelige effekter på graviditeten eller fosteret oppstår, anbefales vurdering av alternativ behandling. Det nyfødte barnet må overvåkes nøye. Symptomer på hypoglykemi og bradykardi opptrer vanligvis i løpet av de første 3 dagene.

Amming

Det er ukjent om bisoprolol går over i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke ved behandling med bisoprolol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I en studie av pasienter med koronar hjertesykdom hadde bisoprolol ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil. Avhengig av den individuelle pasientens respons, kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner bli nedsatt. Dette må spesielt tas i betraktning i begynnelsen av behandlingen, ved endringer i medisineringsregime eller i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Følgende definisjoner brukes for å angi bivirkningenes frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: søvnvansker, depresjon

Sjeldne: mareritt, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet*, hodepine*

Sjeldne: synkope

Øyesykdommer

Sjeldne: nedsatt tåreproduksjon (tas i betraktning hvis pasienten bruker kontaktlinser)

Svært sjeldne: konjunktivitt

Sykdommer i øre og labyrint

Sjeldne: hørselsslidelser

Hjertesykdommer

Svært vanlige: bradykardi hos pasienter med kronisk hjertesvikt

Vanlige: forverring av eksisterende hjertesvikt hos pasienter med kronisk hjertesvikt

Mindre vanlige: AV-ledningsforstyrrelser. Forverring av eksisterende hjertesvikt (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris). Bradykardi (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris)

Karsykdommer

Vanlige: følelse av kulde eller nummenhet i ekstremitetene, hypotensjon (særlig hos pasienter med hjertesvikt)

Mindre vanlige: ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: bronkospasme hos pasienter med bronkial astma eller tidligere obstruktiv luftveissykdom

Sjeldne: allergisk rhinitt

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: overfølsomhetsreaksjoner som kløe, rødme, utslett og angioødem

Svært sjeldne: betablokkere kan fremprovosere eller forverre psoriasis eller fremkalle psoriasislignende utslett, alopesi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: muskelsvakhet, muskelkramper

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: erektil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: fatigue*, asteni (hos pasienter med kronisk hjertesvikt)

Mindre vanlige: asteni (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris)

Undersøkelser

Sjeldne: forhøyede triglyserider, forhøyede leverenzymer (ALAT, ASAT)

* symptomer oppstår spesielt i begynnelsen av behandlingen hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris. De er vanligvis milde og forsvinner vanligvis i løpet av 1-2 uker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved overdose (f.eks. daglig dose på 15 mg i stedet for 7,5 mg) har tredjegrads AV-blokk, bradykardi og svimmelhet blitt rapportert. De vanligste symptomene som forventes ved overdosering av betablokkere, er generelt bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, akutt hjertesvikt og hypoglykemi. Til nå er det rapportert isolerte tilfeller av bradykardi og/eller hypotensjon etter overdosering (maks. 2000 mg) med bisoprolol hos pasienter med hypertensjon og/eller koronar hjertesykdom. Alle pasienter er rekonvalesert. Det er stor interindividuell variasjon i følsomheten for en høy enkeltdose bisoprolol, og pasienter med hjertesvikt er sannsynligvis svært sensitive. Behandling av disse pasientene skal derfor alltid initieres med en gradvis opptitrering i henhold til skjemaet i pkt. 4.2.

Behandling

Ved overdose bør generelt behandlingen med bisoprolol stanses, og støttende og symptomatisk behandling gis. Begrensede data tyder på at bisoprolol ikke lar seg lett dialysere. Basert på de forventede farmakologiske virkninger og anbefalinger for andre betablokkere, bør følgende generelle tiltak vurderes når det er klinisk nødvendig.

Bradykardi: Gi intravenøs atropin. Ved inadekvat respons kan isoprenalin eller et annet middel med positive kronotrope egenskaper gis forsiktig. I noen tilfeller kan det være nødvendig å implantere transvenøs pacemaker.

Hypotensjon: Intravenøse væsker og vasopressorer bør administreres. Intravenøs glukagon kan være til hjelp.

AV-blokk (annen eller tredje grad): Pasientene bør overvåkes nøye og behandles med isoprenalininfusjon eller implantering av transvenøs pacemaker.

Akutt forverret hjertesvikt: Administrer i.v. diuretika, inotrope midler, vasodilaterende midler.

Bronkospasme: Gi bronkodilaterende behandling, f.eks. isoprenalin, beta₂-sympatomimetiske midler og/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Gi i.v. glukose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: betablokkere, selektive. ATC-kode: C07A B07

Virkningsmekanisme

Bisoprolol er et meget selektivt beta₁-adrenoseptorblokkerende middel uten egenstimulerende aktivitet og uten signifikant membranstabiliserende effekt. Det viser kun lav affinitet til beta₂-reseptorer i glatt muskulatur i bronkier og blodårer, samt til beta₂-reseptorer som er involvert i metabolsk regulering. Bisoprolol forventes derfor generelt ikke å påvirke luftveismotstand og beta₂-medierte metabolske effekter. Beta₁-selektiviteten hos bisoprolol strekker seg utover det terapeutiske doseringsintervallet.

Bisoprolol brukes i behandlingen av hypertensjon, angina pectoris og hjertesvikt. I likhet med andre beta₁-blokkerende midler er virkemåten ved hypertensjon uklar. Det er imidlertid kjent at bisoprolol reduserer plasmareninaktiviteten betydelig.

Antianginal mekanisme: Bisoprolol hemmer responsen til sympatisk aktivisering ved å hemme betareseptorene i hjertet. Dette fører til redusert hjerterytme og kontraktilitet, noe som igjen reduserer hjertemuskelens oksygenbehov.

Til sammen 2647 pasienter deltok i CIBIS II-studien som undersøkte indikasjonen hjertesvikt. 83 % (n = 2202) var i NYHA klasse III og 17 % (n = 445) i NYHA klasse IV. De hadde stabil symptomatisk systolisk hjertesvikt (ejeksjonsfraksjon ≤ 35 %, basert på ekkokardiografi). Den totale dødeligheten

gikk ned fra 17,3 % til 11,8 % (relativ reduksjon 34 %). Det ble observert nedgang i brå død (3,6 % mot 6,3 %, relativ nedgang 44 %) og lavere antall hjertesviktepisoder som krevde sykehusinnleggelse (12 % mot 17,6 %, relativ nedgang 36 %). Til sist er det vist en signifikant bedring av funksjonsstatusen i henhold til NYHA-klassifiseringen. Under initiering og titrering av bisoprolol ble det observert sykehusinnleggelser på grunn av bradykardi (0,53 %), hypotensjon (0,23 %) og akutt dekompensasjon (4,97 %), men de forekom ikke hyppigere enn i placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antall fatale og invalidiserende slag i løpet av hele studieperioden var 20 i bisoprololgruppen og 15 i placebogruppen.

CIBIS III-studien undersøkte 1010 pasienter i alderen ≥ 65 år med mild til moderat kronisk hjertesvikt (NYHA-klasse II eller III) og venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon ≤ 35 % som ikke hadde fått behandling med ACE-hemmere, betablokkere eller angiotensinreseptorblokkere tidligere. Pasientene fikk en kombinasjon av bisoprolol og enalapril i 6 til 24 måneder etter en innledende behandlingsperiode på 6 måneder med enten bisoprolol eller enalapril.

Man så en tendens til høyere frekvens av forverring av kronisk hjertesvikt da bisoprolol ble brukt i den innledende behandlingen på 6 måneder. I per protokoll-analysen ble det ikke bevist at en innledende behandling med bisoprolol var minst like god som en innledende behandling med enalapril. De to strategiene for initiering av behandlingen for kronisk hjertesvikt viste imidlertid en liknende verdi for det primære kombinerte endepunktet død og sykehusinnleggelse ved studiens slutt (32,4 % for gruppen som fikk innledende behandling med bisoprolol mot 33,1 % for gruppen som først fikk enalapril (per protokoll-populasjon)). Studien viser at bisoprolol også kan brukes hos eldre pasienter med mild til moderat kronisk hjertesvikt.

Ved akutt administrering hos pasienter med koronar hjertesykdom uten kronisk hjertesvikt, reduserer bisoprolol hjertefrekvens og slagvolum og dermed pumpekapasitet og oksygenbehov. Ved kronisk administrering synker den initialt forhøyede perifere motstanden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bisoprolol absorberes og har en biotilgjengelighet på ca. 90 % etter oral administrering.

Distribusjon

Proteinbindingen i plasma for bisoprolol er ca. 30 %. Distribusjonsvolumet er 3,5 l/kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Total clearance er ca. 15 l/t. Halveringstiden i plasma (10–12 timer) gir effekt i 24 timer etter dosering én gang daglig.

Bisoprolol utskilles fra kroppen gjennom to veier. 50 % metaboliseres av leveren til inaktive metabolitter, som deretter utskilles via nyrene. De resterende 50 % utskilles via nyrene i en ikke-metabolisert form.

Linearitet/ikke-linearitet

Kinetikken til bisoprolol er lineær og uavhengig av alder.

Spesielle populasjoner

Siden eliminasjonen skjer via lever og nyrer i samme grad, er det ikke nødvendig med en dosejustering hos pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon. Farmakokinetikken hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt og redusert nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt. Hos pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III) er plasmanivåene av bisoprolol høyere og halveringstiden forlenget sammenlignet med friske frivillige. Maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state er 64 ± 21 ng/ml ved en døgndose på 10 mg, og halveringstiden er 17 ± 5 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. I likhet med andre betablokkere forårsaket bisoprolol toksisitet hos mor (reduert matinntak og reduert kroppsvekt) og embryo/foetus (økt forekomst av resorpsjon, lavere fødselsvekt hos avkom, forsinket fysisk utvikling) ved høye doser, men det var ikke teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

1,25 mg og 2,5 mg filmdrasjerte tabletter:

Tablettkjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Tablett belegg:

Laktosemonohydrat
Hyppromellose
Makrogol 4000
Titandioksid (E 171)

5 mg filmdrasjert tablett:

Tablettkjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Tablett belegg:

Laktosemonohydrat
Hyppromellose
Makrogol 4000
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

10 mg filmdrasjert tablett:

Tablettkjerne:

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
MikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
Maisstivelse, pregelatinisert
Krysskarmellosenatrium
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat

Tablett belegg:

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Makrogol 4000
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks: 36 måneder. Etter åpning: 6 måneder.
Blisterpakninger: 60 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Boks:
1,25 mg: Oppbevares ved høyst 30 °C.

2,5 mg, 5 mg og 10 mg: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter åpning: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i esker med OPA/Alu/PVC/Alu blisterpakninger eller er pakket i en HDPE boks med PE-hette.

1,25 mg: Pakningsstørrelser: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10 x 20, 10 x 30 filmdrasjerte tabletter
2,5 mg: Pakningsstørrelser: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 filmdrasjerte tabletter
5 og 10 mg: Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 filmdrasjerte tabletter

HDPE boks: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250 og 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

2,5 mg, 5 mg, 10 mg filmdrasjerte tabletter:
Den filmdrasjerte tablett kan deles ved å legge den på en stødig flate med delestreken opp. Den filmdrasjerte tablett kan deles ved å presse lett med tommelen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1,25 mg:	MTnr. 08-5822
2,5 mg:	MTnr. 08-5823
5 mg:	MTnr. 08-5825
10 mg:	MTnr. 08-5827

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. august 2009
Dato for siste fornyelse: 30. mai 2011

10. OPPDATERINGSDATO

24.03.2022